

Anexo I

Lista das denominações, forma(s) farmacêutica(s), dosagem(ns), via(s) de administração do(s) medicamento(s), dos requerentes nos Estados-Membros

Estado-Membro UE / EEE	Requerente Nome da empresa, endereço	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Tevabone 70 mg Tabletten und 1 Mikrogramm Weichkapseln	70 mg e 1 mcg	Comprimidos e cápsulas moles	Oral
Bélgica	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Valebo 70 mg + 1 microgram Tabletten + capsules, zacht	70 mg e 1 mcg	Comprimidos e cápsulas moles	Oral
Bulgária	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Тевабон 70 mg таблетки и 1 микрограм меки капсули	70 mg e 1 mcg	Comprimidos e cápsulas moles	Oral
Dinamarca	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Tevabone	70 mg e 1 mcg	Comprimidos e cápsulas moles	Oral
França	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Tevabone 70 mg et 1 microgramme, comprimé et capsule molle	70 mg e 1 mcg	Comprimidos e cápsulas moles	Oral
Alemanha	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Valebo 70 mg Tabletten und 1 Mikrogramm Weichkapseln	70 mg e 1 mcg	Comprimidos e cápsulas moles	Oral
Hungria	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Tevabone 70 mg tabletta és 1 mikrogramm lágy kapszula	70 mg e 1 mcg	Comprimidos e cápsulas moles	Oral

Estado-Membro UE / EEE	Requerente Nome da empresa, endereço	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Irlanda	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Teboneva 70 mg tablets and 1 microgram capsules, soft	70 mg e 1 mcg	Comprimidos e cápsulas moles	Oral
Países Baixos	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Tevabone 70 mg tabletten en 1 microgram zachte capsules	70 mg e 1 mcg	Comprimidos e cápsulas moles	Oral
Portugal	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Tevabone	70 mg e 1 mcg	Comprimidos e cápsulas moles	Oral
Eslováquia	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Tevabone 70 mg tablety a 1 mikrogram mäkké kapsuly	70 mg e 1 mcg	Comprimidos e cápsulas moles	Oral
Eslovénia	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Valebo 70 mg tablete in 1 mikrogram mehke kapsule v kombiniranem pakiranju	70 mg e 1 mcg	Comprimidos e cápsulas moles	Oral
Espanha	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Tevabone 70 mg comprimidos y 1 mcg capsulas blandas	70 mg e 1 mcg	Comprimidos e cápsulas moles	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Requerente Nome da empresa, endereço	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht, The Netherlands	Valebo 70 mg + 1 microgram Tablets + Capsules, soft	70 mg e 1 mcg	Comprimidos e cápsulas moles	Oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para o parecer positivo

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Valebo e nomes associados (ver Anexo I)

Antecedentes

O Valebo é um conjunto de combinação constituído por comprimidos contendo 70 mg de alendronato de sódio (ácido alendrónico) e cápsulas moles contendo 1 µg de alfacalcidol. O ácido alendrónico é um bifosfonato com elevada afinidade pela hidroxiapatite do osso. Os bifosfonatos têm uma forte ação farmacodinâmica na atividade dos osteoclastos. O alfacalcidol é um análogo da vitamina D, que funciona como um regulador do metabolismo do cálcio e do fósforo. É rapidamente convertido no fígado em 1,25 di-hidroxitamina D, o chamado calcitriol. Ambas as substâncias ativas estão atualmente autorizadas quer em monoterapia quer em associação (conjunto de combinação). O ácido alendrónico é indicado para o tratamento da osteoporose pós-menopáusica (OPM). O alfacalcidol é indicado em diversas patologias nas quais se observa uma perturbação do metabolismo do cálcio ou do fósforo.

A indicação proposta pelo requerente para o Valebo foi «*O tratamento da osteoporose pós-menopáusica. O ácido alendrónico reduz o risco de fraturas vertebrais e da anca, além de que foi demonstrada uma redução significativa da taxa de quedas nos idosos para o alfacalcidol*».

Durante o procedimento descentralizado, os Estados-Membros Envolvidos (EME) expressaram a opinião de que não foi demonstrado o papel desempenhado pelo alfacalcidol na redução da taxa de quedas. Para apoiar a inclusão desta indicação, o pedido deve basear-se em ensaios clínicos com grupos paralelos, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo ou comparador, com um número adequado de doentes.

O procedimento descentralizado foi concluído no dia 210, tendo a maioria dos EME concordado com as conclusões do Estado-Membro de Referência, exceto a Espanha, que chamou a atenção para um potencial risco grave para a saúde pública (PSRPH). Por conseguinte, foi desencadeado um procedimento de consulta no CMDh. Considerando que a principal preocupação avançada pela Espanha não foi esclarecida durante o procedimento de consulta do CMDh, a questão foi remetida para o CHMP.

Avaliação

Para demonstrar o papel desempenhado pelo alfacalcidol na redução das quedas, o requerente referiu-se aos estudos clínicos publicados, que suportam o efeito do alfacalcidol isoladamente e em associação com o ácido alendrónico na melhoria do desempenho físico, incidência de fraturas não vertebrais e quedas. O requerente também forneceu uma modelação da população e simulação dos resultados para demonstrar que não existe diferença entre os tratamentos com alfacalcidol e calcitriol, na dosagem adequada e equivalente. O requerente realizou adicionalmente uma meta-análise dos ensaios com alfacalcidol e calcitriol para analisar os indivíduos sujeitos a quedas.

Estudos sobre o desempenho físico e equilíbrio

Os estudos abertos, multicêntricos e prospetivos (Schacht e Ringe, 2012¹, Schacht e Ringe, 2011²) demonstraram que o tratamento com 1 µg de alfacalcidol resultou em aumentos significativos do desempenho físico e equilíbrio em mulheres e homens idosos, com e sem um risco acrescido de quedas, bem como com e sem insuficiência/deficiência de vitamina D.

¹ Schacht E, Ringe JD. *Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass*. Rheumatol Int 2012;32(1):207-15.

² Schacht E, Ringe JD. *Risk reduction of falls and fractures, reduction of back pain and safety in elderly high risk patients receiving combined therapy with alfacalcidol and alendronate: a prospective study*. Arzneimittelforschung 2011; 61(1): 40-54.

Além disso, o requerente alegou que estes resultados sobre o alfacalcidol em monoterapia foram confirmados num ensaio pós-aprovação do conjunto de combinação de 70 mg de alendronato por semana e 1 µg de alfacalcidol por dia (Tevabone). Um melhor desempenho em testes funcionais está associado a um número significativamente menor de indivíduos sujeitos a quedas e risco de quedas. Por conseguinte, os efeitos positivos do tratamento com o alfacalcidol no desempenho físico devem ser tidos em conta para a avaliação dos resultados do alfacalcidol na redução das quedas em idosos e em doentes com OPM.

Estudos sobre a redução de quedas e fraturas não vertebrais relacionadas com quedas

Foram realizados outros estudos para investigar especificamente a eficácia e a segurança do alfacalcidol em monoterapia e terapêutica de associação na redução das quedas em idosos e doentes com OPM (Dukas, 2004³; Gallagher, 2004⁴; Ringe, 2007⁵). Estes estudos demonstraram a eficácia dos análogos da vitamina D alfacalcidol e calcitriol nas quedas em homens e mulheres idosos e em mulheres pós-menopáusicas sem diagnóstico de insuficiência de vitamina D.

Dukas et al (2004) apresentaram um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, com o "número de indivíduos sujeitos a quedas" como parâmetro de avaliação final primário e um número adequado de doentes. Os resultados ao longo de 36 semanas demonstraram que o tratamento com o alfacalcidol foi associado a um número não significativamente inferior de indivíduos sujeitos a quedas do que o placebo (OR (*odds ratio* - razão de probabilidades) de 0,69, IC (intervalo de confiança) de 95 %: 0,41-1,16). Uma análise pós-hoc por medianas da ingestão total de cálcio detetou diferenças estatisticamente significativas. Observou-se uma redução significativa do número de quedas nos participantes tratados com alfacalcidol, com uma ingestão total de cálcio superior a 512 mg/d (ingestão mediana de Ca no estudo) (OR de 0,45; IC de 95 %: 0,21-0,97, p=0,042) mas não naqueles com uma ingestão de Ca inferior a 512 mg/d (OR de 1,00, IC de 95 %: 0,47-2,11, p=0,998).

Gallagher et al (2004) analisaram os efeitos do calcitriol nas quedas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo em 489 mulheres pós-menopáusicas, com um nível suficiente de vitamina D e osteopenia. O tratamento com calcitriol 0,25 µg duas vezes por dia reduziu significativamente o número de indivíduos sujeitos a quedas (OR de 0,54 (IC de 95 %: 0,31-0,94, p <0,03) e diminuiu a incidência de quedas em comparação com o placebo (0,27 versus 0,43, p=0,0015), neste ensaio com duração de três anos. O requerente alegou que alfacalcidol 1 µg por dia e calcitriol 0,25 µg duas vezes por dia são terapêuticamente equivalentes e, por conseguinte, considerou que os resultados deste ensaio clínico aleatorizado podem ser diretamente extrapolados para o alfacalcidol. O CHMP considerou que os resultados com o calcitriol podem ser utilizados como dados de suporte mas, sem estudos confirmatórios com o alfacalcidol, não podem ser utilizados para se chegar a qualquer conclusão quanto ao papel desempenhado pelo alfacalcidol na taxa de quedas.

Ringe et al (2007) apresentaram um ensaio aleatorizado, no qual foram comparados três tratamentos: «alfacalcidol isoladamente», «alfacalcidol + alendronato» e «alendronato + vitamina D + cálcio». Além disso, foi adicionado a cada braço 500 mg de cálcio por dia. Entre outros parâmetros, os autores compararam a taxa de quedas entre os três grupos. A associação «alendronato + alfacalcidol» demonstrou uma superioridade significativa na redução de quedas em comparação com «alendronato + vitamina D simples + cálcio» ao fim de dois anos (Mann-Whitney (MW) = 0,5506; limite inferior do intervalo de confiança (LI-IC) = 0,4937; p=0,0407), mas não uma superioridade relativamente a

³ Dukas L, Bischoff HA, Lindpainter LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, Thalman B, Stähelin HB. *Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily.* J Am Geriatr Soc 2004;52:230-236.

⁴ Gallagher JC. *The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests.* J Steroid Biochem Mol Biol 2004;89-90:497-501.

⁵ Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Rozehnal A. *Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial).* Rheumatol Int 2007;27(5):425-34.

«alfacalcidol isoladamente». O alfacalcidol isoladamente foi ligeiramente superior ao alendronato + vitamina D simples + cálcio ao fim de dois anos (MW = 0,5422; LI-IC = 0,4838, p=0,0785). O requerente considerou que, na medida em que não foi detetada uma diferença significativa nos números de quedas entre os grupos tratados com a associação de «alendronato + alfacalcidol» e «alfacalcidol isoladamente», é reforçada a eficácia do alfacalcidol como monoterapia, bem como em associação com o alendronato para a redução do número de quedas. Estes resultados são suportados por outros dois estudos publicados por Ringe e Schacht (2012, 2013).

Além disso, os resultados destes estudos, que demonstram uma redução significativa das fraturas não vertebrais relacionadas com quedas, foram confirmados por meta-análises independentes (Bischoff-Ferrari, 2004b⁶; Bischoff-Ferrari, 2009⁷; O'Donnell, 2008⁸; Richy, 2008⁹).

Modelação farmacocinética da população e simulação em estado estacionário

O requerente analisou dados farmacocinéticos do alfacalcidol e do calcitriol administrados de forma independente a partir de dois estudos de bioequivalência. A análise foi feita utilizando a modelação farmacocinética da população para confirmar a permutabilidade do alfacalcidol e do calcitriol, quando administrados em doses adequadamente dimensionadas. A análise demonstrou não existir qualquer diferença na exposição ao calcitriol em estado estacionário, após a administração do alfacalcidol ou do calcitriol na dosagem adequada e equivalente. Demonstrou-se que os níveis sistémicos são equivalentes em estado estacionário na dosagem dimensionada, não existindo qualquer diferença significativa a nível da AUC (área sob a curva) prevista aos seis meses entre alfacalcidol 1 µg uma vez por dia (QD) e calcitriol 0,25 µg duas vezes por dia (BID).

Meta-análise dos ensaios com alfacalcidol e calcitriol para análise dos indivíduos sujeitos a quedas

O requerente realizou uma meta-análise dos estudos clínicos mais relevantes (Gallagher, 2004; Dukas, 2004; Ringe, 2013¹⁰ e Kaya, 2011¹¹) com indicação do número de indivíduos sujeitos a quedas a seguirem uma terapêutica com alfacalcidol ou calcitriol. Os resultados exibiram um OR consistente de cerca de 0,65 em todas as análises, o que sugere uma estimativa fiável do efeito do tratamento em comparação com o placebo. O efeito do tratamento foi sempre significativo quando foram analisados em conjunto os principais ensaios notificados. Assim, o efeito do tratamento numa meta-análise agrupada, mesmo com ensaios nos quais os «indivíduos sujeitos a quedas» nem foram sempre o parâmetro de avaliação final primário, continua a ser significativo, independentemente das diferenças de conceção do estudo.

Conclusão

Tendo tido em conta os dados apresentados pelo requerente, o CHMP considerou que existe evidência suficiente para concluir que, em alguns estudos clínicos, foi demonstrado que o alfacalcidol reduz o risco de quedas nos idosos.

⁶ Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. *Effect of Vitamin D on Falls*. J Am Med Assoc 2004b;291(16):1999-2006.

⁷ Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. *Prevention of Nonvertebral Fractures with Oral Vitamin D and Dose Dependency*. Arch Intern Med 2009;169(6):551-561.

⁸ O'Donnell S, Moher D, Thomas K, Hanley D A, Cranney A. *Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls*. J Bone Mineral Metab 2008;26: 531-542.

⁹ Richy F, Dukas L, Schacht E. *Differential effects of D-hormone analogs and native Vitamin D on the risk of falls: A comparative meta-analysis*. Calcif Tissue Int 2008;82: 102-107.

¹⁰ Ringe JD, Farahmand P, Schacht E. *Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients*. Rheumatol Int 2013;33(3):637-43; Epub 2012 Apr 8.

¹¹ Kaya U et al. *Effects of Alfacalcidol on falls and balance in elderly people with Vitamin D deficiency*. Turk J Phys Med Rehab 2011;57:89-93.

O CHMP considerou que a afirmação sobre quedas não deve ser incluída na secção 4.1 do RCM. No entanto, o CHMP concordou em fornecer a respetiva informação na secção 5.1 do RCM «*Em alguns estudos clínicos, foi demonstrado que o alfacalcidol reduz o risco de quedas nos idosos*». O Folheto Informativo deve ser alterado em conformidade.

Fundamentos para o parecer positivo

Considerando que

- o Comité teve em conta a notificação do procedimento de consulta desencadeado pela Alemanha nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE. A Espanha considerou que a concessão da Autorização de Introdução no Mercado constitui um potencial risco grave para a saúde pública,
- o Comité reviu todos os dados apresentados pelo requerente para suportar o papel desempenhado pelo alfacalcidol na redução da taxa de quedas,
- o Comité é da opinião que, com base nos resultados disponíveis dos ensaios clínicos e meta-análises, a eficácia do alfacalcidol em associação com o ácido alendrónico foi adequadamente demonstrada. No entanto, o Comité considerou que a afirmação sobre a redução da taxa de quedas nos idosos não deve ser incluída na indicação. O CHMP concordou em fornecer a respetiva informação na secção 5.1 do Resumo das Características do Medicamento e na secção 1 do Folheto Informativo,

o CHMP recomendou a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo permanecem em conformidade com as versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação com a alteração, conforme mencionado no Anexo III relativamente ao Valebo e nomes associados (ver Anexo I).

Anexo III

Emendas a serem incluídas nas secções relevantes do resumo das características do medicamento e no folheto informativo

Resumo das características do medicamento

O resumo das características do medicamento válido é a versão final obtida durante o procedimento do grupo de Coordenação com as seguintes emendas:

Secção 4.1: Indicações terapêuticas

[O texto nesta secção deve ser lido conforme se segue]

Tratamento da osteoporose pós-menopáusica. O ácido alendrónico reduz o risco de fraturas vertebrais e da anca.

Secção 5.1: Propriedades farmacodinâmicas

[Esta secção deve ser emendada de modo a refletir o seguinte texto]

[...]

Combinação de ácido alendrónico e alfacalcidol (Valebo):

[...]

[Deve eliminar-se o texto seguinte]

“enquanto o alfacalcidol reduz significativamente a frequência de quedas nos idosos”

[Deve acrescentar-se o texto seguinte]

Em alguns estudos clínicos, o alfacalcidol demonstrou reduzir o risco de quedas nos idosos.

[...]

Folheto informativo

O folheto informativo válido é a versão final obtida durante o procedimento do grupo de Coordenação com as seguintes emendas:

1. O QUE É VALEBO E PARA QUE É UTILIZADO

[...]

O que é alfacalcidol?

[Esta secção deve ser emendada de modo a refletir o seguinte texto]

[...]

Em alguns estudos clínicos, o alfacalcidol demonstrou reduzir o risco de quedas nos idosos.

[...]